(8)

Best Available Copy

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-038170
(43)Date of publication of application : 13.02.2001

(51)Int.Cl. B01D 69/08
B01D 71/44
B01D 71/68

(21)Application number : 11-219912
(22)Date of filing : 03.08.1999

(71)Applicant : TOYOBO CO LTD
(72)Inventor : KYO MOTOKI
KATO NORIAKI
TSUCHIYA TOSHIYUKI

(54) HOLLOW FIBER MEMBRANE

(57)Abstract:
PROBLEM TO BE SOLVED: To provide hollow fiber membrane which is capable of reducing such risk that anaphylaxis response or pyrexia during dialysis is caused, and also has excellent properties with respect to assembling of the membrane hollow fibers into a membrane module.
SOLUTION: This hollow fiber membrane substantially consists of a polysulfone-based polymer and polyvinylpyrrolidone, wherein the correlation of the polyvinylpyrrolidone content (Ci) in the inner surface of the membrane with the polyvinylpyrrolidone content (Co) in the outer surface of the membrane and the average polyvinylpyrrolidone content (Cave) inside the membrane, is represented by the following relational expressions: $Ci \geq Co \times 3$; and $Ci \geq Cave \times 2$.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.04.2003
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]
[Claim 1] The hollow fiber which is film which consists of a polysulfone system polymer and a polyvinyl pyrrolidone substantially, and is characterized by expressing the relation of the polyvinyl-pyrrolidone content (Ci) of a film internal surface, the polyvinyl-pyrrolidone content (Co) of a film outside surface, and the average polyvinyl-pyrrolidone content (Cave) in the film with a bottom type.
Ci>=Cox3 and Ci>=Cavex2 -- [Claim 2] The hollow fiber according to claim 1 whose membranous endotoxin adsorption capacity force is two or more 2000 EU/m.
[Claim 3] The hole density of a film outside surface is 25%. Hollow fiber according to claim 1 or 2 which it is above.
[Claim 4] The hollow fiber according to claim 1 to 4 in which it obtains and deals by washing this hollow fiber 30 seconds or more in hot water 80 degrees C or more after water 40 degrees C or more washes 1 minute or more in a spinning process.

[Translation done.]

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]
[0001]
[Field of the Invention] This invention relates to a new hollow fiber. There is little generating of an anaphylactic reaction, it is the film used for the therapy of renal failure etc. in detail, since mixing of endotoxin can be prevented by adsorption, safety is high, and it is related with the blood purification film excellent in module-assembly nature.
[0002]
[Description of the Prior Art] Most uses a polyvinyl pyrrolidone (PVP) for the blood purification film which uses a polysulfone system polymer as a raw material as a membranous hydrophilization agent. Since hydrophilization of the film will be carried out if PVP is used, adsorption of the plasma protein to a film surface can be controlled, a membranous fractionation property improves, and the engine performance as blood purification film improves. The approach of putting in PVP in the film has the common approach of causing phase separation and making carry out film formation by sending out the liquid within freezing characteristic from inner liquid at the same time it dissolves a polymer and PVP in a common solvent, and adds a non-solvent depending on the case, it considers as a spinning undiluted solution and it carries out the regurgitation from a nozzle, and shutting up PVP in the film.
[0003] However, although PVP which exists in a Polymer-rich phase in phase separation is in a polymer and a compatible condition within a polymer, PVP in a Polymer-lean phase turns into free PVP after coagulation. Free PVP has the danger of it being eluted into blood and causing an anaphylactic reaction at the time of blood contact. And although the polysulfone system polymer has the property of adsorbing endotoxin properly speaking, it is adding and carrying out hydrophilization of PVP, and an adsorption property is lost, mixing of endotoxin is seen and the case where a dialysis patient becomes feverish can see. There is also a report that an anaphylactic reaction arises because the elution of PVP and mixing of endotoxin take place to coincidence depending on the case, and the elution of PVP and mixing of endotoxin are the technical problems which should be avoided absolutely.

[0004] Moreover, since PVP eluted on the membranous outside intervenes, yarn adheres (fixing) and adhesion resin does not permeate the gap of yarn, when drying the film, when a bundle is used as a module, leak arises. Moreover, even if this module manufacture is possible, since a fixing part does not serve as a membranous effective area, it is inferior to the solute removal engine performance. In order to prevent fixing, the approach of twisting spacer yarn around yarn is also adopted, but while it is the process which requires time and effort very much, cost starts.
[0005] Thus, although a PVP's in film existence condition is a very important problem and PVP is the required matter in the field of an engine-performance manifestation, that the endotoxin adsorption capacity force is lost while becoming the cause of an anaphylactic reaction or fixing, if there is much free PVP poses a problem common to a polysulfone system hollow fiber.
[0006]
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The hollow fiber excellent in module-assembly nature is obtained at the same time it reduces the danger of generation of heat under an anaphylactic reaction and dialysis.
[0007]

[Means for Solving the Problem] This inventions are as follows.
** The hollow fiber which is film which consists of a polysulfone system polymer and a polyvinyl pyrrolidone substantially, and is characterized by expressing the relation of the polyvinyl-pyrrolidone content (Ci) of a film internal surface, the polyvinyl-pyrrolidone content (Co) of a film outside surface, and the average polyvinyl-pyrrolidone content (Cave) in the film with a bottom type.
The hollow fiber given [above-mentioned] in ** the given endotoxin adsorption capacity force of Ci>=Cox3 and the Ci>=Cavex2 ** film is two or more 2000 EU/m.
** The hole density of a film outside surface is 25%. Hollow fiber the above-mentioned ** which it is above, or given in **.
** A hollow fiber given in either the above-mentioned ** manufactured by the spinning approach that more than air gap residence-time 0.5 second, the coagulation bath temperature of 70 degrees C or more, and nozzle temperature are lower than coagulation bath temperature 20 degrees C or more thru/or **.
** A hollow fiber given in either the above-mentioned ** obtained by washing this hollow fiber 30 seconds or more in hot water 80 degrees C or more after water 40 degrees C or more washes 1 minute or more in a spinning process thru/or **.
[0008]
[Embodiment of the Invention] The blood purification film in this invention consists of a polysulfone system polymer and a polyvinyl pyrrolidone (PVP) substantially. A polysulfone system polymer is a film material which is excellent in biocompatibility and a membranous fractionation property. Also in a polysulfone system polymer, polyether sulphone (PES) is desirable as a material of the field of biocompatibility and thermal resistance to the hemodialysis film. When using a polysulfone system polymer for the hemodialysis film, in order to control adhesion on the film of a plasma protein, PVP is used as a membranous hydrophilization agent in many cases. The ability as hemodialysis film can be demonstrated because include PVP in the film and it carries out hydrophilization..
[0009] However, when PVP is eluted from the film and goes into a dialysis patient's blood, there is a danger of triggering an anaphylactic shock reaction. Moreover, it is placed between the gaps of yarn by PVP eluted on the membranous outside, and yarn adheres (fixing of yarn). In the case of a module assembly, adhesion resin does not infiltrate into the gap of yarn, but, as for the bundle which fixed, leak takes place. That is, although PVP is very important in respect of an engine-performance manifestation, PVP beyond the need has a problem in respect of safety or module-assembly nature. Although especially PVP held in the blood contact surface at the film is indispensable in order to discover solute permeability ability, there is no semantics in which PVP exists in other film supporters parts.
[0010] Moreover, it is known that there is endotoxin adsorption capacity in a polysulfone system polymer. If PVP exists in a membranous supporters part mostly, endotoxin adsorption capacity will be spoiled by the hydrophilization effectiveness of PVP. There is also a report that the synergistic effect with PVP to which the patient was eluted in generation of heat when the endotoxin which exists in dialysing fluid entered into blood through the film triggers an anaphylactic shock reaction. Although each dialysis facility is tackling defecation of dialysing fluid, it is impossible to obtain dialysing fluid without endotoxin as a matter of fact. Then, if the endotoxin adsorption capacity force is in the film, endotoxin can prevent entering into a patient's blood. Therefore, it is better not to exist in other parts, although PVP is required for the blood contact surface absolutely.
[0011] Although how to fix to a hollow filament inside can be considered after carrying out spinning of the hollow filament if it is going to make PVP exist only in the blood contact surface, it is very difficult the field of cost, and in respect of being technical. Therefore, a polymer and PVP are supplied in the spinning undiluted solution, and the approach which the inside of the hollow filament which is the blood contact surface is made to localize in a spinning process is effective.
[0012] The hollow fiber in this invention extrudes the spinning undiluted solution which consists of a polymer, a non-solvent, PVP, and a solvent from the outside of a duplex spinneret, and after it is immersed to a coagulation bath through discharge and the air gap section, it can rinse and obtain a freezing characteristic liquid from the inside. Phase separation begins the extruded spinning undiluted solution with the liquid within freezing characteristic. PVP which exists in the Polymer-rich phase in phase separation is in a polymer and a compatible condition within a polymer, and after coagulation is

not eluted into blood, even if it is shut up in a polymer and the film contacts blood. However, PVP in a Polymer-lean phase is free, and it is necessary to flush it in the wash bath in a spinning process. As a result of flushing free PVP, PVP localizes to the compact layer of the blood contact surface, and the film with the low content of PVP is obtained by the membranous supporters part.

[0013] The relation between PVP content [on the content of PVP to 1 H-NMR and the polysulfone system polymer called for from a surface infrared absorption spectrum and as opposed to the polymer of a film internal surface] (Ci), and the PVP content (Co) of a film outside surface and the average PVP content (Cave) in the film is Ci>=Cox3 and Ci>=Cavex2. (formula 1)

At the time of **, PVP is concentrating on the film internal surface which is the blood contact surface, the PVP content of a supporters part becomes low, and it is desirable.

[0014] Although it is the approach of fully flushing free PVP, it is inadequate just to merely strengthen washing. The most important thing is making an outside surface puncture greatly in membranous structure. Washing effectiveness improves by making an outside surface puncture, and free PVP can fully be removed. When puncturing is not seen by the outside surface, PVP is prevented from free going away out of the film in the film. In that case, fixing of yarn occurs at the same time the PVP elution volume to the inside of blood increases.

[0015] 25% or more of the hole density of an outside surface is desirable. Washing effectiveness falls, and fixing of yarn generates 25% or less of case at the same time a PVP elution volume increases. The measuring method of outside-surface hole density photos the outside surface of a hollow filament sample by one 10,000 times the scale factor of this with a scanning electron microscope (SEM), copies a SEM image on the approach using an image processing system, or tracing paper, cuts off a puncturing part, and has a method of measuring and finding the weight of paper. Quantum nature has the highly desirable approach of searching for by the image processing also in it. It is desirable to use the image processing system image analyzer V20 by Toyobo Co., Ltd. as an approach of searching for by the image processing. By the TOKS method automatic binarization method, an aperture is made into white, others are made black, and it considers as outside-surface hole density in quest of the ratio of the area of a white part, and the whole area.

[0016] A means to gather the hole density of an outside surface lengthens AG die length in a dryness-and-moisture type spinning method, or it is effective to reduce spinning speed. That is, it is long and the residence time of the AG section is made into 0.5 seconds or more. The liquid within freezing characteristic can be made to determine membranous structure by lengthening the AG section residence time. That is, in order to avoid that a compact layer forms in an outside surface by strong coagulation from an outside surface, AG residence time is lengthened. The film is introduced to a coagulation bath, after structure is determined by inner liquid. By this approach, there is no compact layer in an outside surface, and the punctured film is obtained.

[0017] Although the film with which the outside surface punctured the residence time of the AG section by lengthening is obtained, just it is inadequate in order to gather hole density. In order to gather the hole density of an outside surface, existence of the moisture in the AG section is indispensable. The spinning undiluted solution breathed out from the duplex spinneret absorbs the steam which exists in the AG section, phase separation starts it, and the film which the outside surface punctured greatly is obtained. Specifically, outside-surface hole density can be made 25% or more by keeping the temperature of the AG section at 40 degrees C or more, and keeping humidity to 90% or more.

[0018] The concrete means which makes temperature of the AG section 40 degrees C or more, and makes humidity 90% or more has the effective approach of making coagulation bath temperature of 70 degrees C or more, and nozzle temperature lower 20 degrees C or more than coagulation bath temperature. The phase separation of an outside surface is promoted with the steam which evaporates from a coagulation bath.

[0019] After making a membranous outside surface puncture to 25% or more, it is necessary to fully wash. In a spinning process, after 40-degree C water washes washing 1 minute or more, its approach of washing 30 seconds or more in 80-degree C hot water is effective. Thus, in order to carry out long duration washing at a spinning process, an easy approach uses the Nelson roller.

[0020] In this way, only a predetermined number can bundle the obtained hollow fiber, resin adhesion can be carried out, and a module can be obtained by starting an edge. Optimum dose mixing of tap

water and the reverse osmosis (RO) water was carried out, 5L adjustment of Et liquid of about 3000 EU/L was done, and it put into the beaker, and in order to measure the modular endotoxin amount of adsorption, from the modular dialysing fluid inlet port, Et liquid is introduced by the rate of flow of 500 ml/min, and it filters to the hollow filament inside by filtration flow rate 100 ml/min, and filtrate and dialysing fluid outlet liquid are returned to the original beaker, and were circulated for 2 hours. By measuring the endotoxin concentration in the beaker circulation before and after circulation, the quantum of the amount of endotoxins which stuck to the film can be carried out. The endotoxin amount of adsorption is so desirable that it is high in order to bar endotoxin mixing into blood. The quantum was carried out to measurement of endotoxin concentration by measuring nephelometry time amount in the TOKISHINO meter ET 201 using Wako Pure Chem RIMURUSU ES-II Test Wako.

[0021]

[Example] Although an example is given to below and this invention is explained, this invention is not limited at all.

[0022] Polyether sulphone (PES) a polyvinyl pyrrolidone (K-90) to a hydrophilization agent 17.0% of the weight 3.0 % of the weight, (Example 1) Inner liquid concentration (DMAC+ water) to a solvent water dimethylacetamide (DMAC) 75.0% 5.0% of the weight as a non-solvent as 50% After making into 0.6 seconds, discharge, AG die length of 600mm, and a part for /, i.e., the spinning speed AG residence time of 60m, the outside of the duplex spinneret which kept the spinning undiluted solution at 40 degrees C to inner liquid from the inside of a duplex spinneret, After being immersed to the coagulation bath of 10% of 70-degree C coagulation bath concentration (DMAC+ water), 45 degrees C of pure water wash for 45 seconds at 80 degrees C of pure water for 1 minute, and it rolls round to skein, and it is the bore of 198.2 micrometers. The hollow fiber of 29.4 micrometers of thickness was obtained. The temperature of the AG section in a 250mm part is 45 degrees C from the nozzle at this time, humidity is 95%, and it is thought that the phase separation of an outside surface can be promoted with the moisture of the AG section.

[0023] The outside-surface SEM image (one 10,000 times the scale factor of this) of the obtained hollow fiber is shown in drawing 1 . an outside-surface SEM photograph -- the image analyzer V20 by Toyobo Co., Ltd. -- using -- TOKS -- law -- the image which performed the image processing in binarization is shown in drawing 2 . The outside-surface hole density searched for from now on was 30.1%.

[0024] Fixing of yarn was not observed at all, but while the module assembly was easy, the channeling of dialysing fluid was not seen, but the solute removal engine performance needed as shown in Table 1 was able to be discovered. The module of 2 was assembled 1.5m of film surface products, and when the amount of PVP eluted from a module using an ethanol water solution 40% was measured, it was thought that they were completely satisfactory even if 1.5mg and the amount of those are slight and it uses them by clinical.

[0025] PVP part clothes volume at this time The quantum was carried out in the following ways using 1 H-NMR spectrum and the infrared absorption spectrum.

(1) It is 1 H-NMR spectrum hollow fiber DMSO-d6 It was made to dissolve and 1 H-NMR spectrum was measured at 60 degrees C. measurement -- the product made from Varian -- Unity-500 (at the time of H measurement 500MHz) was used. 1 From the integrated-intensity ratio of the peak (four protons /repeat unit) of the ring origin of the polysulfone system polymer near [in a H-NMR spectrum] 7.2 ppm, and the peak (four protons /repeat unit) of the pyrrolidone ring origin of 1.8-2.2 ppm PVP, the average PVP content Cave in the film (wt%) was computed.

[0026] (2) Infrared absorption spectrum (FT-IR spectrum)

Measurement of the outside surface in the film performed measurement of an ATR method and the whole film with the transmission method. In measurement, it is SPECTRA. Product made from TECH IRmus/SIRM was used. In the ATR method, diamond 45 degree was used as an internal reflection element. the ratio of the absorption intensity Ap of the peak originating in C=O of PVP of 1675cm-1 in an infrared absorption spectrum, and the absorption intensity As of the peak in which the polysulfone system polymer of the 1580cm-1 neighborhood originates -- Ap/As was calculated. since absorption intensity is dependent on the measurement wave number in an ATR method -- as correction value -- the peak location nu of a polysulfone system polymer -- the ratio of peak location nup (wave number) of s and PVP -- nu p/nu s was applied to the actual measurement.

[0027] Internal-surface PVP content (Ci) and the PVP content (Co) of an outside surface were computed from the following formulas.
Ci=CavexRi/Rt (formula 2)
Co=CavexRo/Rt (formula 3)
Cave: PVP content Ri for which it asked from 1 H-NMR: FT-IR PVP of an internal surface and the extinction quotient of a polysulfone system polymer (after amendment) in an ATR method
Ro : FT-IR PVP of an outside surface and the extinction quotient of a polysulfone system polymer (after amendment) in an ATR method
Rt : Extinction quotient of PVP in a FT-IR transmission method, and a polysulfone system polymer
[0028] Film obtained on the above-mentioned spinning conditions 1 H-NMR spectrum is shown in drawing 3 , and an enlarged drawing is shown in drawing 4 . The chart according the chart by the infrared extinction spectrum ATR method to an infrared extinction spectrum transmission method is shown in drawing 5 at drawing 6 . 3.0%, the PVP content of an internal surface and an outside surface is 8.3% and 1.7%, respectively, and the average PVP content Cave for which it asked from these charts was filling the formula 1. The module was obtained by it being filled up with these 9976 hollow filaments to a case, pasting up by resin, and starting an edge with a cutting edge. The modular filling factor was [24.0cm and effective length's film surface product] 2 1.49m 57%. The endotoxin adsorption test was performed using this module.
[0029] That is, it was made to circulate by mixing tap water and Milli Q water using Et liquid of 3160 EU/L by dialysing fluid inlet-port flow rate 500 ml/min and filtration flow rate 100 ml/min. The endotoxin concentration of Et liquid of 2 hours after was 2140 EU/L, and the endotoxin amount of adsorption was 5100EU, and when it was changed to per unit membrane area, it was 3400 EU/m2. In addition, Et concentration of the filtrate under measurement is below limit of detection, and endotoxin mixing was suppressed.
[0030] Polyether sulphone (PES) Polyvinylpyrrolidone K90 (K90) to a hydrophilization agent 17.0% of the weight 3.0 % of the weight, (Example 1 of a comparison) Inner liquid concentration (DMAC+ water) to a solvent water dimethylacetamide (DMAC) 75.0% 5.0% of the weight as a non-solvent as 60% After making into 0.1 seconds, discharge, AG die length of 50mm, and a part for /, i.e., the spinning speed AG residence time of 30m, the outside of the duplex spinneret which kept the spinning undiluted solution at 40 degrees C to inner liquid from the inside of a duplex spinneret, After being immersed to the coagulation bath of 30% of 40-degree C coagulation bath concentration (DMAC+ water), 45 degrees C of pure water washed for 45 seconds at 80 degrees C of pure water for 1 minute, it rolled round to skein, and the hollow fiber of 30 micrometers of thickness was obtained. The temperature of the AG section in a 25mm part was 38 degrees C from the nozzle at this time, and humidity was 80%. The outside-surface SEM image (one 10,000 times the scale factor of this) of the obtained hollow fiber is shown in drawing 7 . An aperture was not seen at all by the outside surface, but it was considered that outside-surface hole density was 0%. When yarn was dried, fixing of yarn was violently impossible for the modularization.
[0031] They are an example 1 and this appearance about the PVP part clothes volume at this time. When the quantum was carried out using 1 H-NMR and FT-IR, the average PVP content in the film was 4.0%. The PVP content of an internal surface and an outside surface was 5.0% and 6.0%, respectively, and there were very many PVP contents of an outside surface.
[0032]
[Table 1]

	実施例１	比較例１
膜厚（μｍ）	３０	３０
ノズル温度（℃）	４０	４０
ＡＧ滞留時間（ｓｅｃ）	０．６	０．１
ＡＧ部温度（℃）	４５	３８
ＡＧ部湿度（％）	９５	８０
凝固浴温度（℃）	７０	４０
外表面開孔率（％）	３０．１	０．０
ＰＶＰ溶出量（ｍｇ）	１．５	モジュール組立不可
エンドトキシン吸着量（ＥＵ／ｍ²）	３４００	モジュール組立不可
膜内の平均ＰＶＰ含有率（Ｃａｖｅ）	３．０	４．０
膜内表面のＰＶＰ含有率（Ｃｉ）	８．３	５．０
膜外表面のＰＶＰ含有率（Ｃｏ）	１．７	６．０

[Translation done.]

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]
[Drawing 1] The scanning electron microscope photograph (one 10,000 times the scale factor of this) of the outside surface of the hollow fiber obtained in the example 1 is shown.
[Drawing 2] the outside-surface scanning electron microscope photograph of drawing 1 -- the image analyzer V20 by Toyobo Co., Ltd. -- using -- TOKS -- law -- the image which performed the image processing in binarization is shown.
[Drawing 3] Hollow fiber obtained in the example 1 1 H-NMR spectrum is shown.
[Drawing 4] Hollow fiber obtained in the example 1 The enlarged drawing of 1 H-NMR spectrum is shown.
[Drawing 5] The chart by the infrared extinction spectrum ATR method of the hollow fiber obtained in the example 1 is shown.
[Drawing 6] The chart by the infrared extinction spectrum transmission method of the hollow fiber obtained in the example 1 is shown.
[Drawing 7] The scanning electron microscope photograph (one 10,000 times the scale factor of this) of the outside surface of the hollow fiber obtained in the example 1 of a comparison is shown.

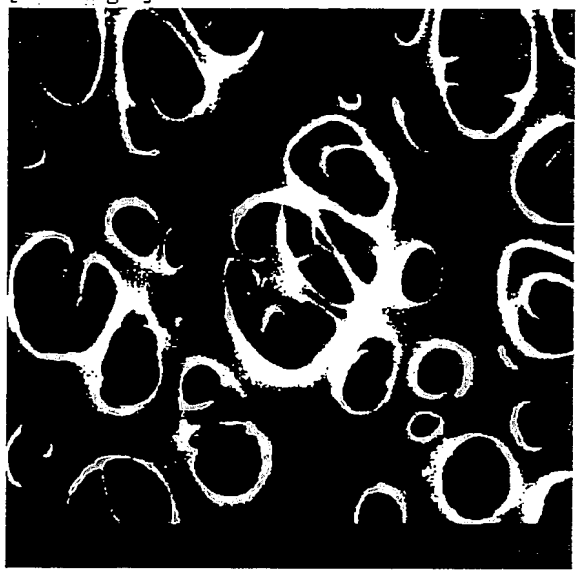
[Translation done.]

* NOTICES *

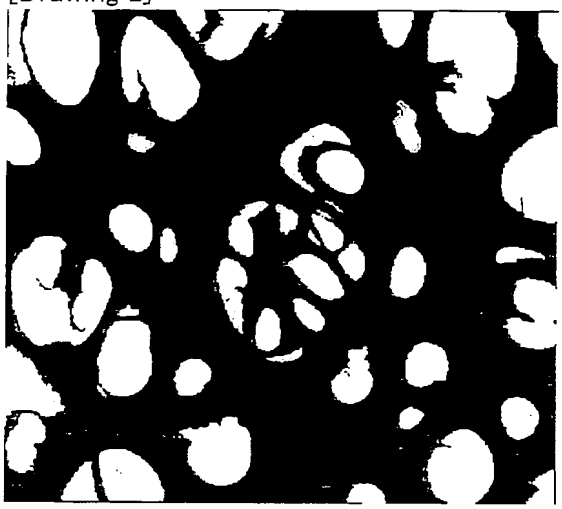
1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

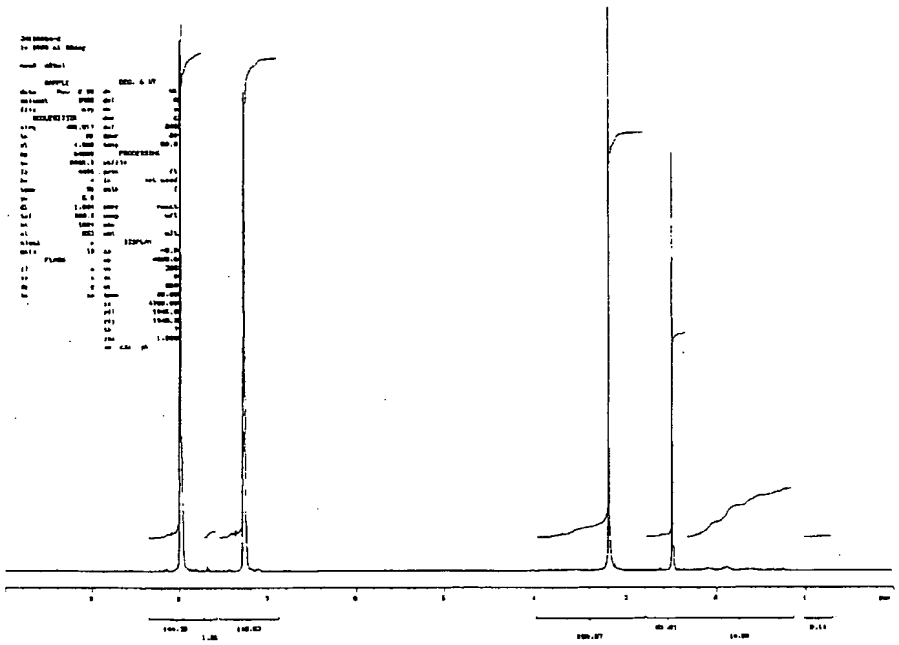
[Drawing 1]



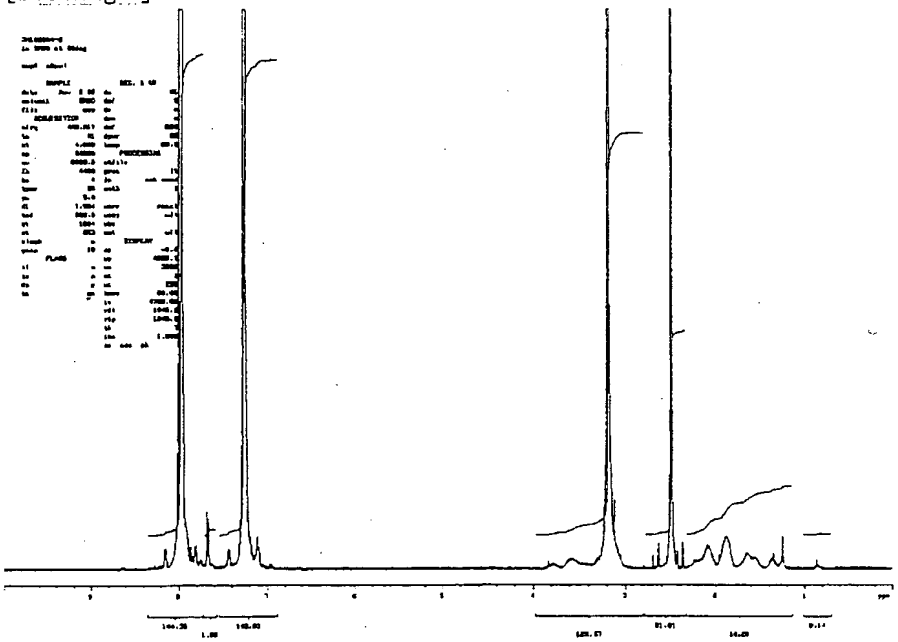
[Drawing 2]



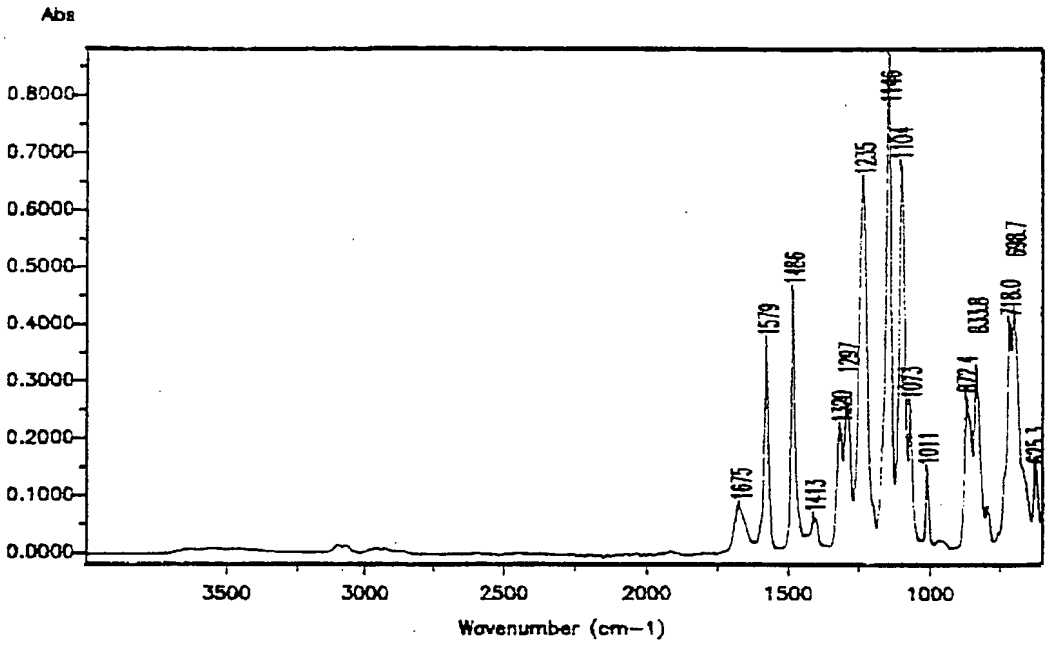
[Drawing 3]



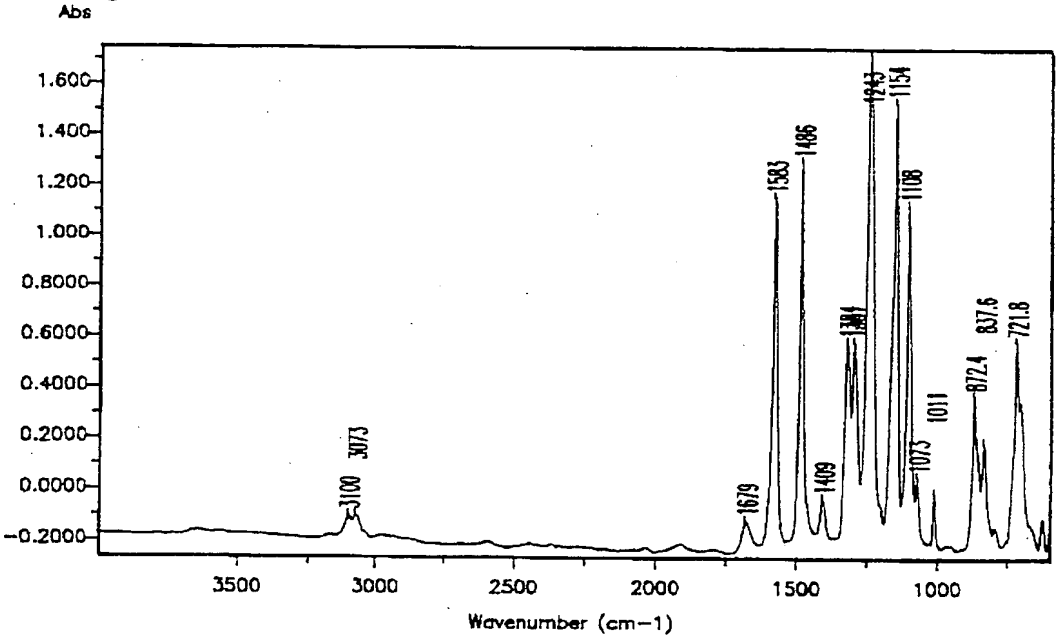
[Drawing 4]



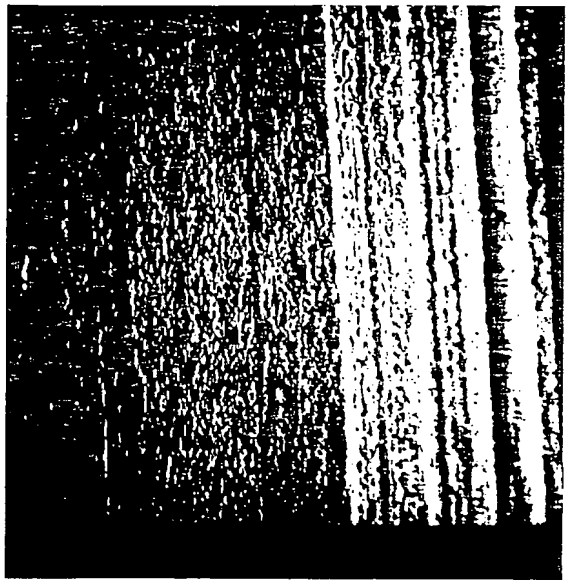
[Drawing 5]



[Drawing 6]



[Drawing 7]



[Translation done.]

(8)

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（Ａ）　(11)特許出願公開番号
特開2001－38170
（P2001－38170A）
(43)公開日　平成13年２月13日(2001.2.13)

(51)Int.Cl.⁷	識別記号	ＦＩ	ﾃｰﾏｺｰﾄﾞ(参考)
Ｂ０１Ｄ　69/08		Ｂ０１Ｄ　69/08	４Ｄ００６
71/44		71/44	
71/68		71/68	

審査請求　未請求　請求項の数４　ＯＬ　（全９頁）

(21)出願番号　特願平11－219912

(22)出願日　平成11年８月３日(1999.8.3)

(71)出願人　000003160
東洋紡績株式会社
大阪府大阪市北区堂島浜２丁目２番８号
(72)発明者　京　基樹
滋賀県大津市堅田二丁目１番１号　東洋紡績株式会社総合研究所内
(72)発明者　加藤　典昭
滋賀県大津市堅田二丁目１番１号　東洋紡績株式会社総合研究所内
(72)発明者　土屋　俊之
滋賀県大津市堅田二丁目１番１号　東洋紡績株式会社総合研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　中空糸膜

(57)【要約】
【課題】　アナフィラキシー反応、透析中の発熱の危険性を低減すると同時に、モジュール組立性に優れた中空糸膜を提供する。
【解決手段】　実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる膜であり、膜内表面のポリビニルピロリドン含有率（Ｃｉ）と膜外表面のポリビニルピロリドン含有率（Ｃｏ）、膜内の平均ポリビニルピロリドン含有率（Ｃａｖｅ）の関係が下式で表されることを特徴とする中空糸膜。
Ｃｉ≧Ｃｏ×３、Ｃｉ≧Ｃａｖｅ×２

1

【特許請求の範囲】

【請求項１】　実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる膜であり、膜内表面のポリビニルピロリドン含有率（Ｃｉ）と膜外表面のポリビニルピロリドン含有率（Ｃｏ）、膜内の平均ポリビニルピロリドン含有率（Ｃａｖｅ）の関係が下式で表されることを特徴とする中空糸膜。

Ｃｉ≧Ｃｏ×３、Ｃｉ≧Ｃａｖｅ×２

【請求項２】　膜のエンドトキシン吸着能力が２０００ＥＵ／m^2以上である請求項１記載の中空糸膜。

【請求項３】　膜外表面の開孔率が２５％以上である請求項１または２記載の中空糸膜。

【請求項４】　紡糸工程において４０℃以上の水で１分以上洗浄した後、８０℃以上の熱水中で３０秒以上、該中空糸膜を洗浄することによって得られうる請求項１ないし４のいずれかに記載の中空糸膜。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な中空糸膜に関する。詳しくは腎不全などの治療に用いる膜であり、アナフィラキシー反応の発生が少なく、エンドトキシンの混入を吸着によって阻止することができるため安全性が高く、かつモジュール組立性に優れた血液浄化膜に関する。

【０００２】

【従来の技術】ポリスルホン系ポリマーを原料とする血液浄化膜には、膜の親水化剤としてポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）を使用するのがほとんどである。ＰＶＰを使用すると膜が親水化されるために、膜面への血漿蛋白の吸着を抑制することができ、膜の分画特性が向上し、血液浄化膜としての性能が向上する。ＰＶＰを膜内に入れる方法は、ポリマーとＰＶＰを共通溶媒に溶解させ、場合によっては非溶媒を加えて紡糸原液とし、ノズルから吐出すると同時に内液から凝固性内液を送り出すことで相分離を引き起こし膜形成させて、膜内にＰＶＰを閉じこめる方法が一般的である。

【０００３】しかし、相分離においてＰｏｌｙｍｅｒ－ｒｉｃｈ相に存在するＰＶＰはポリマー内にてポリマーと相溶状態にあるが、Ｐｏｌｙｍｅｒ－ｌｅａｎ相におけるＰＶＰは凝固後にフリーのＰＶＰとなる。フリーのＰＶＰは血液接触時に血液中へと溶出しアナフィラキシー反応を起こす危険性がある。しかも本来ならば、ポリスルホン系ポリマーはエンドトキシンを吸着する特性を有しているが、ＰＶＰを加えて親水化することで、吸着特性を失い、エンドトキシンの混入がみられ、透析患者が発熱する場合が見受けられる。場合によってはＰＶＰの溶出とエンドトキシンの混入が同時に起こることでアナフィラキシー反応が生じるとの報告もあり、ＰＶＰの溶出とエンドトキシンの混入は絶対に避けるべき課題である。

2

【０００４】また、膜を乾燥させたときに膜の外側に溶出したＰＶＰが介在して糸同士がくっつき（固着）、糸の間隙に接着樹脂が浸透しないためにバンドルをモジュールとしたときにリークが生じる。また本モジュール製作が可能だったとしても固着部分は膜の有効面積とならないために溶質除去性能に劣る。固着を防ぐために糸にスペーサーヤーンを巻き付ける方法も採用されているが、非常に手間がかかる工程であると同時にコストがかかる。

【０００５】このように膜内のＰＶＰの存在状態は非常に重要な問題であり、ＰＶＰは性能発現の面で必要な物質であるが、フリーのＰＶＰが多いとアナフィラキシー反応や固着の原因となるとともにエンドトキシン吸着能力が失われることが、ポリスルホン系中空糸膜に共通の問題となっている。

【０００６】

【発明が解決しようとする課題】アナフィラキシー反応、透析中の発熱の危険性を低減すると同時に、モジュール組立性に優れた中空糸膜を得る。

【０００７】

【課題を解決するための手段】本発明は以下のものである。

❶　実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる膜であり、膜内表面のポリビニルピロリドン含有率（Ｃｉ）と膜外表面のポリビニルピロリドン含有率（Ｃｏ）、膜内の平均ポリビニルピロリドン含有率（Ｃａｖｅ）の関係が下式で表されることを特徴とする中空糸膜。

Ｃｉ≧Ｃｏ×３、Ｃｉ≧Ｃａｖｅ×２

❷　膜のエンドトキシン吸着能力が２０００ＥＵ／m^2以上である上記❶記載の中空糸膜。

❸　膜外表面の開孔率が２５％以上である上記❶または❷記載の中空糸膜。

❹　エアーギャップ滞留時間０．５秒以上、凝固浴温度７０℃以上、ノズル温度が凝固浴温度より２０℃以上低い紡糸方法にて製造する上記❶ないし❸のいずれかに記載の中空糸膜。

❺　紡糸工程において４０℃以上の水で１分以上洗浄した後、８０℃以上の熱水中で３０秒以上、該中空糸膜を洗浄することによって得られる上記❶ないし❹のいずれかに記載の中空糸膜。

【０００８】

【発明の実施の形態】本発明における血液浄化膜は実質的にポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）からなる。ポリスルホン系ポリマーは生体適合性と膜の分画特性に優れる膜素材である。ポリスルホン系ポリマーの中でも、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）が生体適合性と耐熱性の面から血液透析膜の素材として好ましい。ポリスルホン系ポリマーを血液透析膜に使用する場合、血漿蛋白の膜への付着を抑制するため膜

の親水化剤としてＰＶＰを使用することが多い。ＰＶＰを膜内に含ませて親水化することで血液透析膜としての実力を発揮することができる。

【０００９】しかし、ＰＶＰが膜から溶出し透析患者の血液に入るとアナフィラキシーショック反応を引き起こす危険性がある。また、膜の外側に溶出したＰＶＰは糸の間隙に介在して、糸同士がくっつく（糸の固着）。固着したバンドルはモジュール組立の際に糸の間隙に接着樹脂が浸入せずリークが起こる。すなわちＰＶＰは性能発現の点で非常に重要であるにもかかわらず、必要以上のＰＶＰは安全性やモジュール組立性の面で問題がある。特に、血液接触面において、膜に保持されたＰＶＰは溶質透過性能を発現するためには不可欠であるものの、その他の膜支持層部分でＰＶＰが存在する意味はない。

【００１０】また、ポリスルホン系ポリマーにはエンドトキシン吸着能があることが知られている。膜の支持層部分にＰＶＰが多く存在すると、ＰＶＰの親水化効果により、エンドトキシン吸着能が損なわれる。透析液中に存在するエンドトキシンが膜を介して血液中に入ると患者が発熱、中には溶出したＰＶＰとの相乗効果によりアナフィラキシーショック反応を引き起こすとの報告もある。各透析施設は透析液の清浄化に取り組んでいるものの、エンドトキシンが全くない透析液を得ることは事実上不可能である。そこで、膜にエンドトキシン吸着能力があれば、エンドトキシンが患者の血液中へ入るのを阻止できる。よって、ＰＶＰは血液接触面には絶対必要であるが、その他の部分には存在しない方がよい。

【００１１】血液接触面だけにＰＶＰを存在させようとすると、中空糸を紡糸してから中空糸内面に固定する方法が考えられるが、コストの面、技術的な面で非常に困難である。よって、ポリマーとＰＶＰを紡糸原液の中に投入しておき、紡糸工程において血液接触面である中空糸の内面に局在化させる方法が効果的である。

【００１２】本発明における中空糸膜は、ポリマーと非溶媒とＰＶＰと溶媒からなる紡糸原液を二重紡糸口金の外側から押し出し、内側から凝固性液体を吐出し、エアギャップ部を経て凝固浴へと浸漬した後、水洗して得ることができる。押し出された紡糸原液は凝固性内液によって相分離が始める。相分離におけるＰｏｌｙｍｅｒ－ｒｉｃｈ相に存在するＰＶＰはポリマー内にてポリマーと相溶状態にあり、凝固後はポリマー内に閉じこめられて、膜が血液と接触しても、血液中へと溶出しない。しかし、Ｐｏｌｙｍｅｒ－ｌｅａｎ相におけるＰＶＰはフリーであり、紡糸工程における水洗浴にて洗い流す必要がある。フリーのＰＶＰを洗い流した結果、血液接触面の緻密層にＰＶＰが局在化し、膜の支持層部分にはＰＶＰの含有率が低い膜が得られる。

【００１３】^{1}Ｈ－ＮＭＲおよび、表面赤外吸収スペクトルより求められるポリスルホン系ポリマーに対するＰＶＰの含有率において、膜内表面のポリマーに対するＰＶＰ含有率（Ｃｉ）と膜外表面のＰＶＰ含有率（Ｃｏ）、膜内の平均ＰＶＰ含有率（Ｃａｖｅ）の関係が

Ｃｉ≧Ｃｏ×３、Ｃｉ≧Ｃａｖｅ×２　　（式１）

のとき、血液接触面である膜内表面にＰＶＰが集中しており、支持層部分のＰＶＰ含有量が低くなり、好ましい。

【００１４】フリーのＰＶＰを十分に洗い流す方法であるが、ただ単に洗浄を強化するだけでは不十分である。最も重要なことは、膜の構造において外表面を大きく開孔させることである。外表面を開孔させることで洗浄効率が向上し、フリーのＰＶＰを十分に除去できる。外表面に開孔がみられない場合は、膜内のフリーのＰＶＰが膜外へと出ていくのが妨げられる。その場合、血液中へのＰＶＰ溶出量が増大すると同時に、糸の固着が発生する。

【００１５】外表面の開孔率は２５％以上が好ましい。２５％以下の場合は洗浄効率が落ち、ＰＶＰ溶出量が増大すると同時に糸の固着が発生する。外表面開孔率の測定方法は、中空糸サンプルの外表面を走査型電子顕微鏡（ＳＥＭ）で倍率１０，０００倍にて撮影し、画像処理装置を用いる方法、あるいはトレーシングペーパーでＳＥＭ像を写しとって、開孔部分を切り取り、紙の重量を測定して求める方法がある。その中でも画像処理で求める方法が定量性が高く好ましい。画像処理で求める方法としては東洋紡績株式会社製画像処理装置イメージアナライザーＶ２０を用いるのが好ましい。ＴＯＫＳ法自動二値化法により開孔部を白色、その他を黒色とし、白色部分の面積と全体の面積の比を求めて外表面開孔率とする。

【００１６】外表面の開孔率をあげる手段は乾湿式紡糸法におけるＡＧ長さを長くする、あるいは紡速を低下させるのが有効である。すなわち、ＡＧ部の滞留時間を長く、０．５秒以上とする。ＡＧ部滞留時間を長くすることで凝固性内液によって膜の構造を決定させることができる。すなわち、外表面からの強い凝固によって外表面に緻密層が形成するのを避けるためにＡＧ滞留時間を長くする。膜は内液によって構造が決定された後に凝固浴へと導入される。この方法によって外表面に緻密層がなく、開孔した膜が得られる。

【００１７】ＡＧ部の滞留時間を長くすることで、外表面が開孔した膜が得られるが、開孔率を上げるためには、それだけでは不十分である。外表面の開孔率を上げるためには、ＡＧ部における水分の存在が不可欠である。二重紡糸口金から吐出した紡糸原液はＡＧ部に存在する水蒸気を吸収して相分離がおこり、外表面が大きく開孔した膜が得られる。具体的には、ＡＧ部の温度を４０℃以上、湿度を９０％以上に保つことで、外表面開孔率を２５％以上にすることができる。

【００１８】ＡＧ部の温度を４０℃以上、湿度を９０％

以上にする具体的手段は凝固浴温度７０℃以上、ノズル温度を凝固浴温度より２０℃以上低くする方法が有効である。凝固浴から蒸発する水蒸気によって、外表面の相分離を促進する。

【００１９】膜の外表面を２５％以上に開孔させたうえで、十分に洗浄を実施する必要がある。洗浄は紡糸工程において、１分以上４０℃の水で洗浄した後、８０℃の熱水中で３０秒以上洗浄する方法が効果的である。このように紡糸工程にて長時間洗浄するためにはネルソンローラーを用いるのが容易な方法である。

【００２０】こうして得られた中空糸膜を所定の本数だけ束ねて樹脂接着し、端部を切り出すことでモジュールを得ることができる。モジュールのエンドトキシン吸着量を測定するには、水道水と逆浸透（ＲＯ）水を適量混合して約３０００ＥＵ／ＬのＥｔ液を５Ｌ調整してビーカーに入れ、モジュールの透析液入口よりＥｔ液を５００ｍｌ／ｍｉｎの流速で導入し、濾過流量１００ｍｌ／ｍｉｎで中空糸内側へと濾過し、濾過液と透析液出口液を元のビーカーに戻し、二時間循環させた。循環前と循環後のビーカー内のエンドトキシン濃度を測定することで、膜に吸着したエンドトキシン量を定量することができる。エンドトキシン吸着量は高いほど、血液中へのエンドトキシン混入を妨げるため好ましい。エンドトキシン濃度の測定には和光純薬製のリムルスＥＳ－ＩＩテストワコーを用い、トキシノメーターＥＴ２０１にて比濁時間の測定をすることで定量した。

【００２１】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明を説明するが、本発明はなんら限定されるものではない。

【００２２】（実施例１）ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）が１７．０重量%、親水化剤にポリビニルピロリドン（Ｋ－９０）を３．０重量%、非溶媒として水を５．０重量%、溶媒にジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）７５．０%、内液濃度（ＤＭＡＣ＋水）が５０%として、紡糸原液を４０℃に保った二重紡糸口金の外側から、内液を二重紡糸口金の内側から吐出し、ＡＧ長さ６００ｍｍ、紡速６０ｍ／分、すなわちＡＧ滞留時間０．６秒としたあと、７０℃の凝固浴濃度（ＤＭＡＣ＋水）１０%の凝固浴へと浸漬した後、純水４５℃にて１分間、純水８０℃にて４５秒間洗浄し、カセへと巻き取り、内径１９８．２μｍ、膜厚２９．４μｍの中空糸膜を得た。このときのノズルから２５０ｍｍの部分におけるＡＧ部の温度は４５℃、湿度は９５%であり、ＡＧ部の水分によって外表面の相分離を促進できていると考えられる。

【００２３】得られた中空糸膜の外表面ＳＥＭ像（倍率１０，０００倍）を図１に示す。外表面ＳＥＭ写真を、東洋紡績株式会社製イメージアナライザーＶ２０を用いＴＯＫＳ法二値化にて画像処理を行った画像を図２に示す。これから求めた外表面開孔率は３０．１%であった。

【００２４】糸の固着は全く観察されず、モジュール組立は容易であると同時に、透析液のチャネリングはみられず、表１に示すように必要とされる溶質除去性能は発現できていた。膜面積１．５m^2のモジュールを組み立て、４０%エタノール水溶液を使ってモジュールから溶出するＰＶＰの量を測定したところ、１．５ｍｇとその量は軽微であり、臨床で使用しても全く問題がないと考えられた。

【００２５】このときのＰＶＰ分布量を^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルと赤外吸収スペクトルを用い、以下の要領で定量した。

（１）^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル

中空糸膜をＤＭＳＯ－d_6に溶解させ、６０℃で^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを測定した。測定にはＶａｒｉａｎ社製Ｕｎｉｔｙ－５００（Ｈ測定時５００ＭＨｚ）を使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルにおける７．２ｐｐｍ付近のポリスルホン系ポリマーの芳香環由来のピーク（プロトン４個分／繰り返し単位）と１．８～２．２ｐｐｍのＰＶＰのピロリドン環由来のピーク（プロトン４個分／繰り返し単位）の積分強度比より、膜内の平均ＰＶＰ含有率Ｃａｖｅ（ｗｔ%）を算出した。

【００２６】（２）赤外吸収スペクトル（ＦＴ－ＩＲスペクトル）

膜内外表面の測定はＡＴＲ法、膜全体の測定は透過法にて行った。測定にはＳＰＥＣＴＲＡ　ＴＥＣＨ社製　ＩＲμｓ／ＳＩＲＭを使用した。ＡＴＲ法では内部反射エレメントとしてダイヤモンド４５°を使用した。赤外吸収スペクトルにおける１６７５cm^{-1}のＰＶＰのＣ＝Ｏに由来するピークの吸収強度Ａｐと１５８０cm^{-1}付近のポリスルホン系ポリマーが由来するピークの吸収強度Ａｓの比Ａｐ／Ａｓを求めた。ＡＴＲ法においては吸収強度が測定波数に依存しているため、補正値としてポリスルホン系ポリマーのピーク位置νｓおよびＰＶＰのピーク位置νｐ（波数）の比νｐ／νｓを実測値にかけた。

【００２７】内表面ＰＶＰ含有率（Ｃｉ）および外表面のＰＶＰ含有率（Ｃｏ）は以下の式より算出した。

Ｃｉ＝Ｃａｖｅ×Ｒｉ／Ｒｔ　　（式２）

Ｃｏ＝Ｃａｖｅ×Ｒｏ／Ｒｔ　　（式３）

Ｃａｖｅ：^{1}Ｈ－ＮＭＲより求めたＰＶＰ含有率

Ｒｉ：　ＦＴ－ＩＲ　ＡＴＲ法における内表面のＰＶＰとポリスルホン系ポリマーの吸光度比（補正後）

Ｒｏ：　ＦＴ－ＩＲ　ＡＴＲ法における外表面のＰＶＰとポリスルホン系ポリマーの吸光度比（補正後）

Ｒｔ：　ＦＴ－ＩＲ透過法におけるＰＶＰとポリスルホン系ポリマーの吸光度比

【００２８】上記紡糸条件にて得られた膜の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図３に、拡大図を図４に示す。赤外吸光スペクトルＡＴＲ法によるチャートを図５に、赤外吸光スペクトル透過法によるチャートを図６に示す。これら

のチャートから求めた平均ＰＶＰ含有率Ｃａｖｅは３．０％、内表面と外表面のＰＶＰ含有率はそれぞれ８．３％、１．７％であり、式１を満たしていた。　この中空糸９９７６本をケースへ充填して樹脂で接着し、端部を刃で切り出すことでモジュールを得た。モジュールの充填率は５７％、有効長は２４．０ｃｍ、膜面積は１．４９m^2だった。このモジュールを用いてエンドトキシン吸着テストを行った。

【００２９】すなわち、水道水と逆浸透水を混ぜ合わせることで、３１６０ＥＵ／ＬのＥｔ液を用い、透析液入口流量５００ｍｌ／ｍｉｎ、濾過流量１００ｍｌ／ｍｉｎで循環させた。二時間後のＥｔ液のエンドトキシン濃度は２１４０ＥＵ／Ｌであり、エンドトキシン吸着量は５１００ＥＵであり、単位膜面積あたりに直すと、３４００ＥＵ／m^2であった。なお、測定中の濾過液のＥｔ濃度は検出限界以下でありエンドトキシン混入が抑えられていた。

【００３０】（比較例１）ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）が１７．０重量%、親水化剤にポリビニルピロリドンＫ－９０（Ｋ９０）を３．０重量%、非溶媒として水を５．０重量%、溶媒にジメチルアセトアミド（ＤＭＡ＊Ｃ）７５．０%、内液濃度（ＤＭＡＣ＋水）が６０%として、紡糸原液を４０℃に保った二重紡糸口金の外側から、内液を二重紡糸口金の内側から吐出し、ＡＧ長さ５０ｍｍ、紡速３０ｍ／分、すなわちＡＧ滞留時間０．１秒としたあと、４０℃の凝固浴濃度（ＤＭＡＣ＋水）３０%の凝固浴へと浸漬した後、純水４５℃にて１分間、純水８０℃にて４５秒間洗浄し、カセへと巻き取り、膜厚３０μｍの中空糸膜を得た。このときのノズルから２５ｍｍの部分におけるＡＧ部の温度は３８℃、湿度は８０%であった。得られた中空糸膜の外表面ＳＥＭ像（倍率１０，０００倍）を図７に示す。外表面には全く開孔部がみられず、外表面開孔率は０%とみなされた。糸を乾燥させたところ、糸の固着が激しくモジュール化は不可能であった。

【００３１】このときのＰＶＰ分布量を実施例１と同様に^{1}Ｈ－ＮＭＲとＦＴ－ＩＲを用いて定量したところ、膜内の平均ＰＶＰ含有率は４．０%であった。内表面と外表面のＰＶＰ含有率はそれぞれ５．０%、６．０%であり、外表面のＰＶＰ含有量が非常に多かった。

【００３２】

【表１】

	実施例１	比較例１
膜厚（μｍ）	３０	３０
ノズル温度（℃）	４０	４０
ＡＧ滞留時間（ｓｅｃ）	０．６	０．１
ＡＧ部温度（℃）	４５	３８
ＡＧ部湿度（%）	９５	８０
凝固浴温度（℃）	７０	４０
外表面開孔率（%）	３０．１	０．０
ＰＶＰ溶出量（ｍｇ）	１．５	モジュール組立不可
エンドトキシン吸着量（ＥＵ／m^2）	３４００	モジュール組立不可
膜内の平均ＰＶＰ含有率（Ｃａｖｅ）	３．０	４．０
膜内表面のＰＶＰ含有率（Ｃｉ）	８．３	５．０
膜外表面のＰＶＰ含有率（Ｃｏ）	１．７	６．０

【図面の簡単な説明】

【図１】実施例１で得られた中空糸膜の外表面の走査型電子顕微鏡写真（倍率１０，０００倍）を示す。

【図２】図１の外表面走査型電子顕微鏡写真を、東洋紡績株式会社製イメージアナライザーＶ２０を用いＴＯＫＳ法二値化にて画像処理を行った画像を示す。

【図３】実施例１で得られた中空糸膜の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを示す。

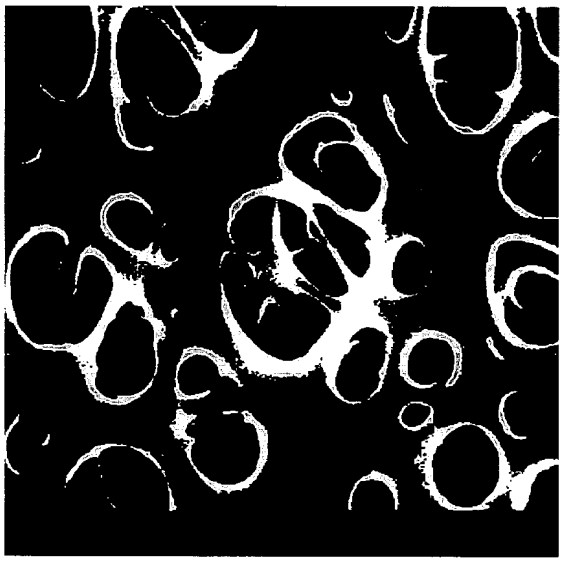
【図４】実施例１で得られた中空糸膜の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルの拡大図を示す。

【図５】実施例１で得られた中空糸膜の赤外吸光スペクトルＡＴＲ法によるチャートを示す。

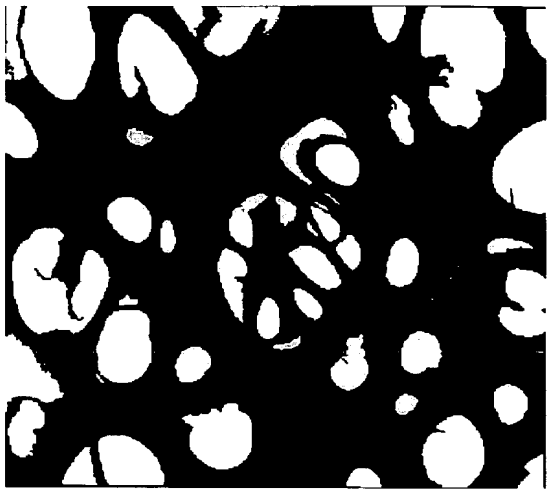
【図６】実施例１で得られた中空糸膜の赤外吸光スペクトル透過法によるチャートを示す。

【図７】比較例１で得られた中空糸膜の外表面の走査型電子顕微鏡写真（倍率１０，０００倍）を示す。

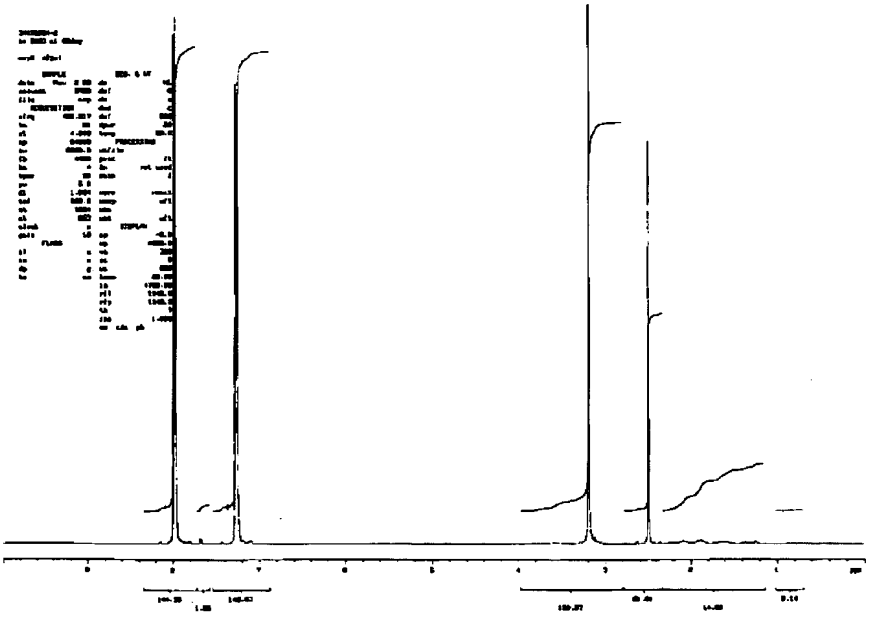
【図１】



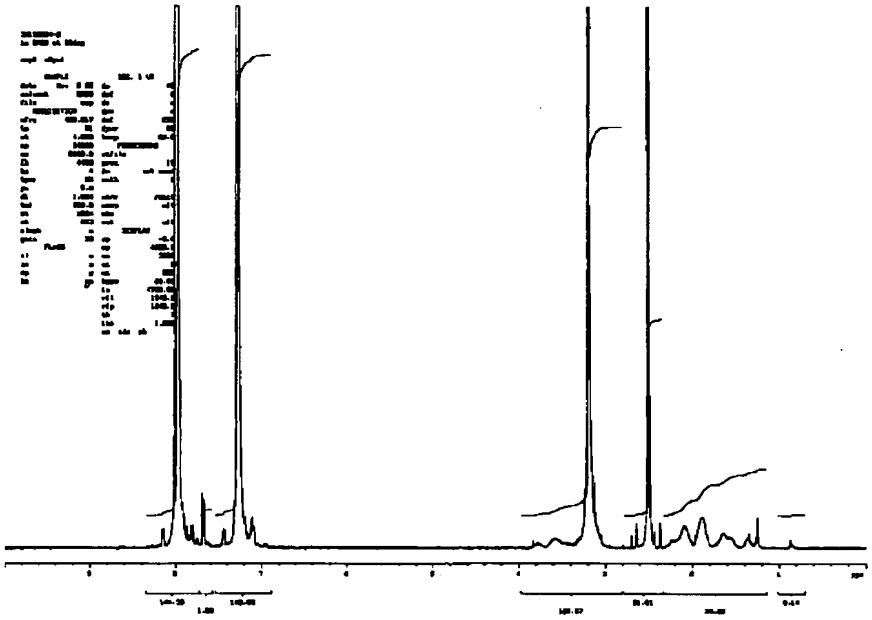
【図２】



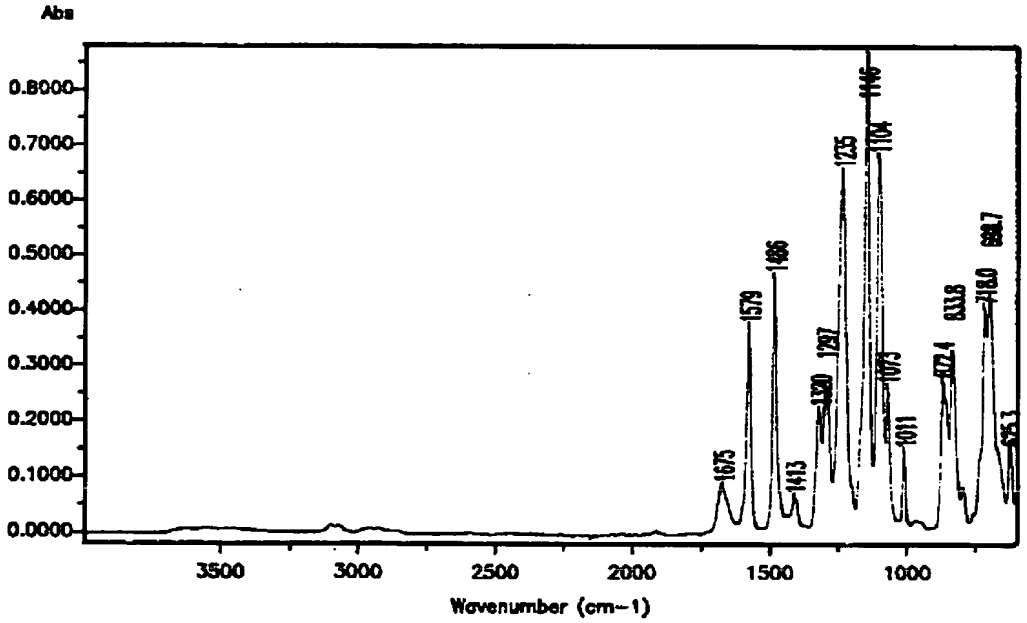
【図３】



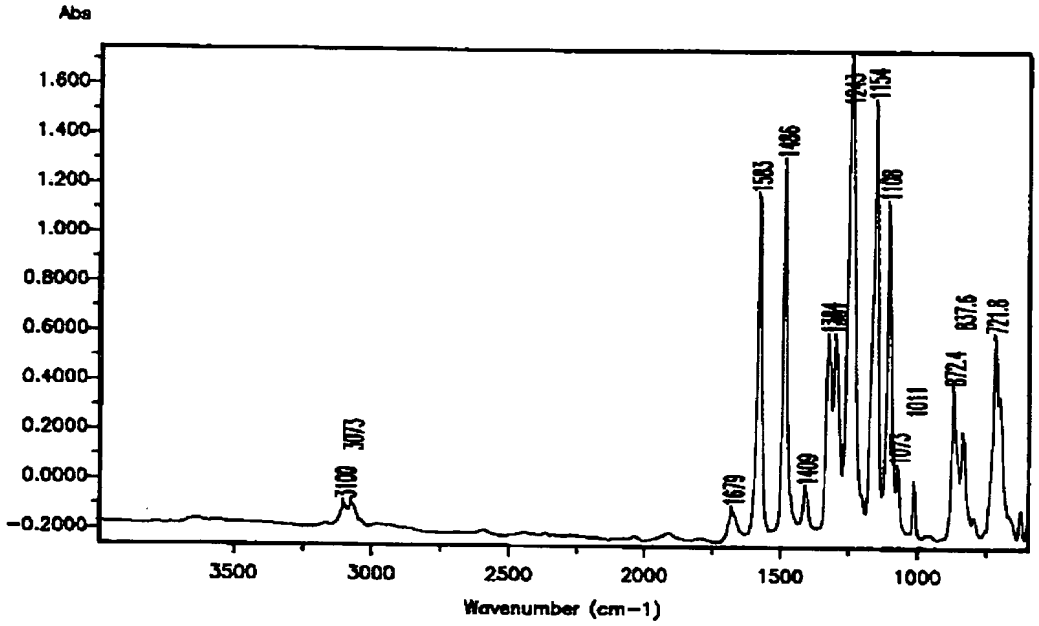
【図４】



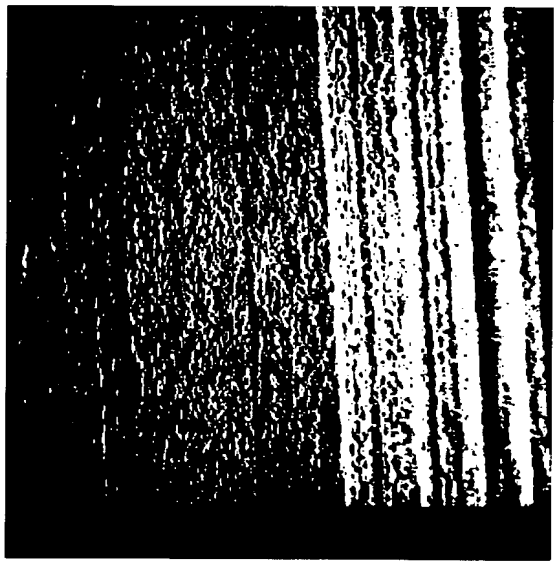
【図５】


Abs
0.8000
0.7000
0.6000
0.5000
0.4000
0.3000
0.2000
0.1000
0.0000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Wavenumber (cm-1)
1675
1579
1496
1413
1320
1297
1235
1104
1073
1011
972.4
833.8
818.0
698.7
625.1

【図６】


Abs
1.600
1.400
1.200
1.000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
-0.2000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Wavenumber (cm-1)
3100
3073
1679
1583
1486
1409
1384
1243
1154
1108
1073
1011
872.4
837.6
721.8

【図７】



フロントページの続き

Ｆターム(参考) 4D006 GA13 HA02 MA01 MA23 MA31
MA33 MA40 MB14 MC40X
MC62 MC63X NA04 NA16
NA17 NA18 PA01 PB09 PB54
PC46 PC47